

этом случае полноценный обмен между кровеносным капилляром и кардиомиоцитом нарушается вследствие образования между ними значительного слоя соединительной ткани.

Таким образом, ишемические проявления при ДКМП связаны с патологией системы микроциркуляции. Предполагается, что кардиалгии при данном заболевании могут быть обусловлены поражением микроциркуляторного русла миокарда [3].

Литература:

1. Боголепов Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М., 1976. С. 24-35.
2. Гуревич М.А. Дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность // Клиническая медицина. 2005. №9. С. 4-9.
3. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Глухов А.А. Клинико-морфологические особенности дилатационной и ишемической кардиомиопатий // Терапевтический архив. 1999. №12. С. 64-67.
4. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия – М.:Триада. 2003. – 512 с.
5. Buttke T.M., Sandstrom P.A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis //Immunol. Today. 1994. V.15. P.7-10.
6. Gross S.S., Levi R. Tetrahydrobiopterin synthesis. An absolute requirement for cytokine – induced nitric oxide generation by vascular smooth muscle. //J. Biol. Chem. 1992. V. 267. P. 2722 – 27-29.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА СОСУДОВ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ И СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

**Беляева Л.Е., Цвирко И.А., Шебеко В.И., Солодков А.П.,
Ляшук Д.Л.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении патогенетических механизмов развития шока, смертность в прогрессирующую, и, особенно, в необратимую стадию, по-прежнему остается высокой во всем мире [3]. Возможность прогрессирования шока и перехода его в необратимую стадию во многом определяется величиной коронарного кровотока и сократительной активностью миокарда [1]. Характер и механизмы нарушений тонуса коронарных сосудов при геморрагическом и септическом шоке не вполне изучены.

Цель исследования – изучить характер и механизмы нарушений тонуса коронарных сосудов при экспериментальном геморрагическом и септическом шоке у крыс, а также выявить возможные общие закономерности или особенности этих нарушений.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 183 крысах-самках линии Вистар массой 200-250 граммов, распределенных на следующие группы: (1) – контрольная; (2) – «геморрагический шок»; (3) – «CLP-шок» (cecal ligature punctuation). Геморрагический шок у наркотизированных нембуталом крыс (30 мг/кг, в/брюшинно) воспроизводили модифицированным методом Wiggers'a, снижая среднее артериальное давление (САД) до 40-50 мм рт. ст. и поддерживая его на таком уровне в течение 2 часов путем кровопусканий из сонной артерии. Для моделирования CLP-шока под нембуталовым наркозом через разрез в передней брюшной стенке извлекали слепую кишку, накладывали на нее лигатуру ниже илеоцекального угла и дважды пунктировали ее. Затем рану ушивали. Характер нарушения тонуса коронарных сосудов оценивали через 24 часа после пунктирования слепой кишки.

В первой серии экспериментов изолированное по методу Лангендорфа сердце крысы перфузировали в условиях ступенчатого увеличения объемной скорости потока (4-7-11-18 мл/мин) стандартным раствором Кребса-Хензеляйта, аэрированного карбогеном. Коронарное перфузионное давление (КПД) измеряли при помощи датчика ЕМТ-34 электроманометра ЕМТ-311 («Мингограф-81»), соединенного с системой перфузии сердца вблизи аорты.

В части экспериментов до начала ступенчатого повышения объемной скорости коронарного потока интрааортально вводили N-ацетилцистеин (N-АЦ, 10 мМ в объеме 0,1 мл) в течение 1 минуты. Перфузию изолированного сердца крыс проводили в условиях как интактной NO-синтазы, так и при ее ингибировании посредством добавления в перфузионный раствор L-NAME (60 мкМ/л).

Во второй серии экспериментов изучали сократительный ответ препарата кольца аорты крыс группы «CLP-шок» на действие простагландина $F_{2\alpha}$ (PG $F_{2\alpha}$) в условиях (а) интактной NO-синтазы; (б) при ее ингибировании L-NAME; (в) в условиях ингибирования NO-синтазы и блокады циклооксигеназы индометацином (10^{-5} М); (г) при добавлении в перфузионный раствор скарвенджера супероксид-аниона тирона (10мМ/л) и (д) при совместном использовании L-NAME, индометацина и тирона.

Непосредственно перед извлечением сердца измеряли САД в левой сонной артерии и регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Содержание продуктов деградации оксида азота – нитратов/нитритов в плазме крови крыс определяли спектрофотометрически с использованием

реактива Грисса. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в ткани сердца определяли спектрофотометрически. Цифровой материал обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Геморрагический шок приводил к снижению среднего артериального давления со $120,2 \pm 5,9$ до $43,0 \pm 2,9$ мм рт. ст. и уменьшению ЧСС с 229 ± 10 до 186 ± 9 в минуту. При этом в плазме крови крыс практически в 2 раза, по сравнению с контролем, увеличивалось содержание нитратов/нитритов. В миокарде крыс, подвергнутых геморрагическому шоку, концентрация ДК и МДА 3,7 и 2,6 раза, соответственно, по сравнению с контролем. В группе «геморрагический шок» в течение 2-часового гипотензивного периода погибло 77,6% крыс.

Экспериментальное повреждение слепой кишки у крыс приводило к развитию у них септического шока, о чем свидетельствует достоверное снижение среднего артериального давления ($66,2 \pm 2,7$ мм рт. ст. против $112,3 \pm 8,4$ мм рт. ст. в контроле) и увеличение частоты сердечных сокращений (266 ± 12 против 221 ± 14 в контроле). При этом возрастала продукция оксида азота в организме, что косвенно подтверждается увеличением содержания нитратов/нитритов в плазме крови (на 63%, по сравнению с контролем). В миокарде крыс группы «CLP-шок» содержание ДК и МДА возросло на 130 и 95%, соответственно, по сравнению с контролем. Экспериментальный септический шок приводил к гибели 35% крыс в течение 24 часов с момента его моделирования.

Снижение исходного КПД при перфузии сердца крыс группы «геморрагический шок» со скоростью 4 мл/мин, по сравнению с контролем, свидетельствует о снижении базального тонуса сосудов сердца в этих условиях. Существенно меньший прирост коронарного перфузионного давления при увеличении объемной скорости коронарного потока, который лишь частично восстанавливался при добавлении в перфузионный раствор ингибитора NO-синтазы, косвенно указывает на возможность не только гиперпродукции NO в сосудах сердца при геморрагическом шоке, но и на нарушение сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов сердца в этих условиях.

Исходное КПД после CLP-шока было также снижено и составляло $11,1 \pm 0,7$ мм рт. ст. против $20,9 \pm 1,5$ мм рт. ст. в контроле. Ступенчатое повышение объемной скорости коронарной перфузии в группе «CLP-шок» также сопровождалось достоверно меньшим приростом КПД, по сравнению с контролем. Спустя 24 часа после пунктирования слепой кишки было выявлено и снижение сократительного ответа препарата кольца аорты в ответ на действие простагландина $F_{2\alpha}$. Добавление ингибитора NO-синтазы в перфузионный раствор приводило к росту КПД.

Однако, в группе «CLP-шок» степень этого прироста была менее выраженной, и величины КПД были достоверно меньшими, чем при ингибировании NO-синтазы в контроле. Сократительная реакция препарата кольца аорты в ответ на действие PG F_{2α} в условиях использования L-NAME была также менее выраженной. Добавление индометацина не приводило к повышению сократительного ответа кольца аорты в этих условиях. Таким образом, при геморрагическом шоке и септическом шоке отмечается снижение базального тонуса коронарных сосудов. По-видимому, оно обусловлено увеличением продукции оксида азота в коронарных сосудах и нарушением сократительной активности этих сосудов.

Добавление N-АЦ в перфузионный раствор приводило к увеличению прироста КПД в контроле и в группе «геморрагический шок». После CLP-шока N-ацетилцистеин практически не оказывал влияния на величины коронарного перфузионного давления. При этом ингибитор NO-синтазы способствовал увеличению прироста КПД в контроле в ответ на N-АЦ, но ограничивал степень прироста коронарного перфузионного давления в группе «CLP-шок» при добавлении в перфузионный раствор N-ацетилцистеина. Полученные результаты свидетельствуют о разном влиянии N-ацетилцистеина на тонус коронарных сосудов в физиологических условиях и при «окислительном» и «нитрозилирующем» стрессе в миокарде, наблюдавшемся при экспериментальном геморрагическом и септическом шоке. Вероятно, уменьшение прироста КПД в группе «CLP-шок» при добавлении N-АЦ на фоне ингибирования NO-синтазы в какой-то мере объясняется вытеснением NO из его депонированных форм, повышенное образование которых в кровеносных сосудах при септическом шоке уже доказано [2]. При этом сократительный ответ препарата кольца аорты на действие PG F_{2α} в условиях ингибирования NO-синтазы, циклооксигеназы и добавления тирона в перфузионный раствор после CLP-шока не восстанавливался. Вероятно, «окислительный» и «нитрозилирующий» стресс, развивающиеся при CLP-шоке, вызывали нарушения сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов сердца.

Литература:

1. Gutierrez G., Reines H.D., Wulf-Gutierrez M.E. Clinical review: hemorrhagic shock // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – P. 373-381.
2. Muller B., Kleshyov A.L., Alencar J.L., et al. Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 962. – P. 131-139.
3. Russel J.A. Management of sepsis // *NEJM.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1699-1707.